

## KOMBINACE ANTIDEPRESIV V KLINICKÉ PRAXI

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Důsledky dostupnosti nových bezpečných antidepresiv (AD) nejsou zcela zmapovány. Při neúspěchu první léčebné kúry, nejčastěji SSRI, máme čtyři možnosti – zvýšení dávky, augmentaci, změnu za další AD (stejně nebo jiné skupiny) a kombinaci AD. Kombinaci antidepresiv užíváme u částečných responderů k odbourání přetrvávající symptomatologie, k vykorigování vedlejších účinků AD a prolomení farmakorezistence. K aplikaci kombinací AD nás vedou teoretické znalosti o mechanismech účinku a různé tlaky ze strany pacienta, jeho rodiny a finanční důvody. Zatím však bylo realizováno minimum kontrolovaných studií, zabývajících se touto problematikou. Z kombinací je nejčastější kombinace SSRI s dalšími AD již vzhledem k tomu, že SSRI jsou nejrozšířenější antidepresiva, používaná i lékaři prvního kontaktu. Teoreticky i prakticky je nejvíce opodstatněná kombinace SSRI s receptorovými modulátory. Jedním z možných rizik je serotoninový syndrom.

**Klíčová slova:** kombinace antidepresiv, reziduální symptomatologie, vedlejší účinky, farmakorezistentní deprese, dualistická antidepresiva, serotoninový syndrom.

### COMBINATION OF ANTIDEPRESSANTS IN CLINICAL PRACTICE

Consequences of availability of new antidepressants are not completely mapped. In the case of unsuccessful first treatment cure, most frequently SSRI, there are four possibilities: dose increase, augmentation, switch to another antidepressant (of the same or other class) and combination of antidepressants. The combination is used in partial responders for reduction of residual symptoms and correction of side effects of AD and a breakthrough of pharmacoresistance. For application of AD combination the theoretical knowledge about mechanism of efficacy and various pressures – from the site of patients, its family, financial reasons are important. There have been realised minimum controlled studies concerning to this problem. The combination of SSRI with another antidepressant is one the most often used, also by primary care doctors. From the theoretical and practical point of view the most justified it is the combination of SSRI and receptor modulators. One from possible risks is the serotonin syndrome.

**Key words:** combination of antidepressants, residual symptoms, side effects, pharmacoresistant depression, dual action antidepressants, serotonin syndrome.

### Úvod

O problematice kombinace antidepresiv se již v našem odborném tisku psalo (5, 6), je to však téma, které je v běžné praxi stále více aktuální. V diagnostice a v léčbě deprese došlo v poslední době nepochybně ke změnám, jejichž důsledky zatím nemáme zmapovány.

Celosvětově je kladen důraz na ekonomický aspekt deprese, její včasnou diagnostiku a léčbu již na úrovni lékařů prvního kontaktu (edukační programy SZO pro praktické lékaře). Vývoj nových relativně bezpečných antidepresiv (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) vedl k tomu, že některá z nich dostali do rukou lékařů prvního kontaktu včetně dalších odborníků. Více depresí se také léčí v psychiatrických ambulancích. Tyto „bezpečnější“ léky podáváme i u depresivních syndromů, které bychom zřejmě dříve antidepresivy neléčili. Na tomto se nepochybně podílí stále se rozšiřující indikační spektrum SSRI.

Lepší detekce depresivních poruch při větším počtu léčených v ambulancích (psychiatrů i jiných odborníků) zřejmě vede k tomu, že se v posledních letech počet hospitalizovaných nemocných s afektivní poruchou významně nezměnil a pohybuje se v letech 1995, 2000 a 2001 kolem 10 % (údaje ÚZIS Praha, osobní sdělení P. Baudiše). V kontextu s uvedenými změnami se nabízí řada otázek, na které zatím nedokážeme odpovědět, například zda včasnější léčba vede ke sníženému výskytu těžkých depresí. Na psychiatrické klinice v Brně jsme v uvedených letech zaznamenali významný pokles depresí hospitalizovaných na psychotických, uzavřených odděleních. S diagnózou F31–33 bylo v roce 2000 hospi-

talizováno 7 % z celkového počtu hospitalizovaných v tomto zařízení oproti 19 % v roce 1995 (7).

K psychiatrovi se zřejmě dostávají spíše deprese těžší a problematictější. Tento trend se bude nepochybně zvyšovat i v naší republice. V r. 1997 byla publikována práce (10) srovnávající rozdíly v problematice depresí mezi psychiatry a praktiky v období od 1990–1993. Psychiatři měli v péči častěji endogenní deprese (deprese se somatickými rysy) – 47 % nemocných než praktičtí lékaři – 28 %, praktici měli v péči častěji první epizody (36 % vs 24 %), komedikace psychotropními látkami byla častější u nemocných léčených psychiatry (39 % vs 10 %), nemocní léčení praktickými lékaři častěji vysazovali léčbu pro její úspěch (21 % vs 13 %), naopak depresivní nemocní léčení psychiatry vysazovali léčbu častěji pro vedlejší účinky (11 % vs 3 %), suicidální chování bylo významně častější u nemocných, kteří byli v péči psychiatrů (24 % vs 6 %). Autoři došli k závěru, že psychiatři léčí závažnější deprese vyžadující více komedikace, s horší prognózou a větší suicidalitou.

Je známo, že 30–40 % pacientů nereaguje na iniciační antidepresivní léčbu, vykazují suboptimální nebo opožděnou klinickou odpověď (20). V současných podmínkách se jedná většinou o nemocné, kteří byli neúspěšně léčeni některým ze SSRI.

V podstatě máme čtyři možnosti – zvýšení dávky (vyšší dávky než které jsou považovány za standardní pro dané AD), augmentaci, změnu za další AD (stejně nebo jiné skupiny) a kombinaci AD. Změna strategie by měla být zvážena při neúspěchu po čtyřech týdnech obvyklých klinicky účinných dávek a po 1–2 týdnech maximálních ještě tolerovaných dávek.

### Zvýšení dávky

Nepochybně bychom měli nejprve využít opomíjenou a přesto logicky první možnost, kterou nám nabízí stávající léčba, tj. zvýšení dávky. Máme k tomu řadu důvodů: vysoké dávky SSRI jsou celkem dobře snášeny, máme i důkazy ze studií – např. fluoxetin v dávce 40–80 mg byl úspěšný u nonresponderů na 20 mg (12). Lze tak také zvýšit pravděpodobnost dosažení adekvátní krevní hladiny u rychlých metabolizátorů a dosáhnout rozdílného neurochemického účinku (např. z relativně selektivního serotonergního účinku při nižší dávce na více noradrenergii efekt při vyšší dávce venlafaxinu). Je však skutečností, že v ambulantních podmínkách jsme poněkud limitováni obavami ze snášenlivosti vyšších dávek a tlačení netrpělivosti nemocného a jeho okolí.

### Augmentace

Další možností je augmentace, která nepatří v našich podmínkách k časté léčebné strategii. V rámci určité simplifikace je možné považovat za augmentaci podání látky, jejíž primární indikací není depresivní porucha a za kombinaci aplikací dvou AD. Pokud se týká kombinace s antipsychotikem, někteří autoři hovoří o kombinaci, jiní o augmentaci. V případě atypických antipsychotik lze hovořit o kombinaci vzhledem k tomu, že u antipsychotik 2. generace očekáváme antidepresivní efekt.

### Změna

Změnu AD lze provést v rámci skupiny nebo změnu mimo skupinu. Změnu jednoho SSRI na další SSRI je možné zdůvodnit rozdíly ve farmakologii a farmakokinetice mezi jednotlivými SSRI. Nemocní netolerující jedno SSRI mohou tolerovat jiné, např. fluoxetin po sertralínu, nonresponderi na jedno SSRI mohou reagovat na druhé, dobrá reakce u 42–71 % (2, 15, 24, 25). Aktuální se stává změna SSRI na AD s dualistickým mechanismem účinku. V otevřených studiích byl popsán úspěch při změně na venlafaxin a mirtazapin (8, 13). Změna TCA nonresponderů na IMAO byla populární v 70. a 80. letech, změna SSRI nonresponderů na TCA je podložena i jednou dvojí slepou studií (17). Změna AD má výhodu v jednodušší strategii a proto i lepší compliance, k nevýhodám může patřit hlavně opožděný nástup účinku druhého léku.

### Kombinace AD

V současné době máme k dispozici širokou paletu anti-depresiv, několik desítek, jejichž účinnost je spojována se zvýšením dostupnosti monoaminů. Mechanismy jsou však rozdílné, což dává teoretické zdůvodnění pro jejich kombinaci při neúspěchu monoterapie.

#### Kdy podáváme kombinace AD v běžné klinické praxi?

1. U částečných responderů k odbourání přetrvávající symptomatologie.
2. Vykorigování vedlejších účinků prvního AD s předpokládaným sekundárním ziskem posílení antidepresivního účinku.

3. Prolomení farmakorezistence.

#### Jaké důvody pro tento postup máme?

1. Teoretické znalosti o mechanismech účinku, ale minimum studií, které by teorii potvrzovaly.
2. Zkušenosti poukazující na jemné rozdíly v účincích, které se ve velkých studiích, kdy se počítá s průměrným pacientem, neprojeví.
3. Různé tlaky – ze strany pacienta, jeho rodiny, finanční.

Při přetrvávání symptomatologie je možné druhé AD vybrat cíleně dle účinku na přetrvávající příznak. Pokud je v popředí anhedonie a apatie, snažíme se posílit noradrenergii/dopaminergní transmisí například kombinací s desipraminem, bupropionem, reboxetinem, nebo kombinací s novými antipsychotiky (olanzapin, risperidon). Při trvající nespavosti je možné přidat více anxiolyticky působící AD, například mianserin, mirtazapin nebo trazodon.

Při snaze vykorigovat vedlejší účinky lze použít při sexuální dysfunkci na SSRI kombinaci s bupropionem SR nebo s mirtazapinem. Relativně nejvíce údajů o kombinaci je u farmakorezistentních nemocných. Zde bychom se měli zamýšlet nad teoretickým zdůvodněním kombinace a podobně jako v případě kombinace antipsychotik u schizofrenní poruchy a použít AD s odlišným mechanismem účinku. Jako příklad je možno uvést kombinaci receptorových modulátorů (noradrenergii a specifické serotonergní antidepresivum NaSSA) a inhibitorů zpětného vychytávání (SSRI). V přehledu kombinací antidepresiv u farmakorezistentní deprese Lam se spolupracovníky identifikoval 27 studií, včetně 5 randomizovaných kontrolovaných a 22 otevřených za posledních 15 let, tj. do června 2001. Bylo zahrnuto celkem 667 nemocných, dobrá reakce byla zjištěna u 62,2 % nemocných (18). Uvedené dvojité slepé studie se týkaly již starších studií a kombinací s mianserinem u nonresponderů na SSRI. Mianserin není u nás užíván (možné útlum krvetvorby). Od té doby máme k dispozici výsledky tří dvojí slepých studií týkajících se kombinace SSRI s mirtazapinem a fluoxetinu s olanzapinem.

#### Kombinace SSRI – jednotlivé možnosti

##### SSRI a noradrenergii TCA (nebo inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu – NRI)

Kombinací dosahujeme duálního účinku. Při dostupnosti duálních AD s různými mechanismy účinku – tj. inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI (venlafaxin – v nižších dávkách spíše serotonergní, ve vyšších dávkách noradrenergii a milnacipran s vyrovnaným účinkem serotonergním a noradrenergím) a NaSSA, by mohla být výhoda uvedených kombinací v možnosti titrovat dávky obou kombinovaných AD.

##### SSRI (SNRI) + DNRI (inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu)

Tato kombinace by mohla být užitečná pro vykorigování sexuálních vedlejších účinků při léčbě SSRI. V otevřených studiích byl přidán bupropion SR (150 mg pro die) u léčených venlafaxinem, paroxetinem nebo fluoxetinem, kteří měli vý-

---

---

razné sexuální vedlejší účinky na monoterapii. U 78 % (14/18) částečných responderů nebo nonresponderů bylo dosaženo zlepšení, u 33 % plné remise, dále došlo ke zlepšení sexuální dysfunkce. Bylo také pozorováno zvýšení hladin venlafaxinu a snížení desmethylvenlafaxinu, hladiny SSRI nebyly ovlivněny. Tato kombinace však také nese určité riziko lékových interakcí, vzhledem k tomu, že bupropion je signifikantní inhibitor CYP 450 2D6 (16).

#### ***SSRI a NaSSA (mirtazapin)***

Dvě dvojité slepé studie prokázaly úspěšnost kombinace. V jedné studii byla kombinace paroxetinu a mirtazapinu signifikantně účinnější než monoterapie (9). Ve druhé studii u 26 nonreaktorů na SSRI byla kombinace mirtazapinu a SSRI signifikantně lepší než kombinace mirtazapinu a placebo. Na kombinaci obou aktivních látek bylo 60 % dobře reagujících léčených a 45,5 % dosáhlo remise oproti 20 % respektive 13,3 % na kombinaci mirtazapinu s placebem (3).

#### ***SSRI + SARI (trazodon)***

Ve dvojité slepém placebem kontrolovaném pokusu u 17 depresivních nemocných s insomnií souvisejících s aplikací fluoxetinu nebo bupropionu byl trazodon signifikantně účinnější v dávce 50–100 mg než placebo (22). Vzhledem k sedativním vlastnostem a příznivému vlivu na spánkovou architekturu je užíván trazodon současně jako hypnotikum.

Tyto kombinace mohou být úspěšné v prolomení farmakorezistence nebo při přetrvávající symptomatologii – jde o rozšíření mechanismů, kterými můžeme zvýšit dostupnost serotoninu a noradrenalinu. Dále mohou mít pozitivní vliv na SSRI navozenou sexuální dysfunkci, zabránit nauce a zlepšovat spánkovou architekturu (zřejmě bloádou 5-HT<sub>2</sub> a 5-HT<sub>3</sub>). Potenciální nevýhoda je přírůstek hmotnosti a sedace.

#### ***SSRI a SSRI (SNRI)***

Nejsou z teoretického hlediska smysluplné, téhož lze dosáhnout i zvýšením dávky jednotlivých AD a jsou riskantní z hlediska rozvoje serotoninergního syndromu (14).

#### ***SSRI a antipsychotika 2. generace***

Teoretické důvody (blokáda 5-HT<sub>2</sub>) a série kazuistik naznačují možnost antidepresivního účinku kombinace SSRI a serotoninových a dopaminových antagonistů (SDA), konkrétně risperidonu. Při této kombinaci by mohl být problémem rozvoj extrapyramidové symptomatologie. Úspěšnost kombinace SSRI a multireceptorového antipsychotika olanzapinu byla potvrzena ve dvou dvojité slepých kontrolovaných studiích. Osmadvacet nonreaktorů na fluoxetin bylo léčeno kombinací olanzapinu a fluoxetinu, olanzapinu a placebo a fluoxetinu a placebo. Kombinace olanzapinu a fluoxetinu byla signifikantně lepší, z vedlejších účinků byla signifikantně více častá zvýšená chuť k jídlu (23). Dále byla provedena metaanalýza 8-týdenní a 12-týdenní dvojité slepé studie nemocných subjektů s farmakorezistentní depresí (n=797), ve kterých byla kom-

binace olanzapinu a fluoxetinu srovnávána s monoterapií. Kombinace byla od prvního týdne signifikantně lepší a signifikantně více léčených dosáhlo remise (11). Účinnost kombinace byla potvrzena i při dlouhodobém podávání (76 týdnů). Z vedlejších účinků byla nejvíce častá somnolence, přírůstek hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu a bolest hlavy. Výhodou je synergistický účinek, nevýhodou vedlejší účinky.

### Rizika kombinace

Vzhledem ke skutečnosti, že kombinace SSRI s jinými serotonergně působícími AD jsou v popředí zájmu, měli bychom myslet na možnost rozvoje serotoninového syndromu.

Bylo popsáno několik případů serotoninového syndromu při kombinaci TCA, SSRI, NRI nebo IMAO. Léčba byla převážně podpůrná s nespecifickými serotoninovými antagonisty, konkrétně cyproheptadinem, benzodiazepiny a chlorpromazinem (4). Benazzi (1) popsal serotoninový syndrom na kombinaci venlafaxinu a fluoxetinu. Bylo také popsáno několik případů serotonergního syndromu u starších nemocných, kteří brali antidepresiva a tréžalku (19). Mason se spolupracovníky (21) uvádějí dva případy

serotoninového syndromu, se kterými se setkali na interním oddělení, a dále popisují 39 případů uvedených v anglické literatuře od r. 1995. Začátek je celkem rychlý, v průběhu 24 hodin od počátku medikace (74 %), předávkování, nebo změny dávky. Nejčastějšími příznaky je zmatenost, agitovanost, diaforéza, tachykardie, myoklonus, a hyperreflexie. Hypertenze, kóma, záchvaty a smrt byly výjimečné. Nejčastější terapeutická intervence spočívala pouze v podpoře péči (48 %) a použití 5-HT antagonistů (cyproheptadin). Došlo k jednomu úmrtí, většina se kompletně zotavila (57 %) v průběhu 24 hodin. Zvýšené použití serotonergních látek samotných nebo v kombinaci v různých medicínských oborech může zvyšovat prevalenci a klinický význam tohoto syndromu.

### Závěr

Závěrem je možné konstatovat, že kombinace antidepresiv je v realitě všedního dne velmi častá, je však nezbytné potvrdit účinnost ve dvojité slepých kontrolovaných akutních a hlavně dlouhodobých studiích.

### Literatura

- Benazzi F. Venlafaxine-fluoxetine interaction. *J Clin Psychopharmacol*, 1999; 19: 96–98.
- Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry*, 1995; 56: 30–34.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 183–188.
- Chan BS, Graudins A, Whyte IM, Dawson AH, Braitberg G, Duggin GG. Serotonin syndrome resulting from drug interactions. *Medical J Australia*, 1998; 169: 523–525.
- Češková E, Kašpárek T. Polyfarmakoterapie u depresivní poruchy. *ČS. Psychiatrie* 2002; 98: 128–134.
- Češková E, Kašpárek T. Některé možnosti kombinace psychofarmak v klinické praxi. *Psychiatr pro Praxi* 2003; 1: 6–9.
- Češková E, Kašpárek T. What kind of depressive patients is hospitalised? (Abstrakt) *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2002; 105 (11<sup>th</sup> Symposium of the AEP Section Epidemiology and Social Psychiatry, 17.–20. April 2002, Aarhus, Denmark): 17.
- De Montigny C, Silverstone P, Debonnel G, et al. Venlafaxine in treatment-resistant major depression: a Canadian multicenter, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol*, 1999; 19: 401–406.
- Debonnel G, Gobbi G, Turcotte J, et al. Effects of mirtazapine, paroxetine and their combination. A double-blind study in major depression. *Abstracts of XVth E.C.N.P. Congress*, 2000; 252.
- Dittman RW, Linden M, Osterheider M, et al. Antidepressant drug use: differences between psychiatrists and general practitioners. Result from a drug utilization observation study with fluoxetine. *Pharmacopsychiatry*, 1997; 30 (1 suppl.): 28–34.
- Dube S, Anderson SW, Cory SA, et al. Olanzapine-fluoxetine for treatment-resistant depression. *Abstracts of XIIth World Congress of Psychiatry*, August 24–29 Yokohama, Japan 2002; 239.
- Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment form resistant major depression: a double-blind controlled study. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 1372–1374.
- Fava M, Dunner DL, Greist JH, et al. An open-label study with mirtazapine in depressed patients who are SSRI treatment failures. Presented at the 152<sup>nd</sup> annual meeting of the American Psychiatric Association: May 15–20, 1999, Washington DC.
- Gillman PK. Serotonin syndrome history and risk. *Fundamental Clin Pharmacol*, 12, 1998; 12: 482–491.
- Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov STH, et al. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57: 114–115.
- Kennedy SH, McCann SM, Masellis M, et al. Combining bupropion SR with venlafaxine, paroxetine or fluoxetine. A preliminary report on pharmacokinetic, therapeutic, and sexual dysfunction effects. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 181–186.
- Kocsis J, Thase ME, Keller MB, et al. Double-blind crossover antidepressant study: sertraline versus imipramine. Presented at the 34<sup>th</sup> annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology: Dec, 11–14, 1995; San Juan, Puerto Rico.
- Lam RW, Wan DD, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 685–693.
- Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. Johns' wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1999; 12: 7–10.
- Marangell LB. Augmentation of standard depression therapy. *Clin Therapeutics*, 2000; 22 (suppl. A): 25–41.
- Mason PJ, Morris VA, Balczak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine: analytical reviews of general medicine, neurology, psychiatry, dermatology, and pediatrics*. 2000; 79, 4: 201–209.
- Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, et al. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 1069–1072.
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 131–134.
- Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16–21.
- Zarate CA Jr, Kando JC, Tohen M, et al. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same will happen with sertraline. *J Clin Psychiatry*, 1996; 57: 67–71.